

09/83566

PCT/JP 01/00272

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

17.01.01

REC'D 09 MAR 2001

4
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

JPO1/272

出 願 年 月 日
Date of Application:

2000年 1月19日

出 願 番 号
Application Number:

特願2000-010406

出 願 人
Applicant(s):

帝人株式会社

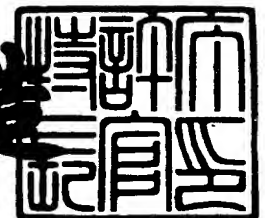
PRIORITY
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2001年 2月23日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

及 川 耕 造



出証番号 出証特2001-3009568

【書類名】 特許願

【整理番号】 P33155

【提出日】 平成12年 1月19日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D235/28

【発明の名称】 ベンズイミダゾール誘導体を有効成分とするキマーゼ阻害剤

【請求項の数】 14

【発明者】

【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内

【氏名】 斉藤 博

【発明者】

【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内

【氏名】 松本 由之

【特許出願人】

【識別番号】 000003001

【氏名又は名称】 帝人株式会社

【代表者】 安居 祥策

【代理人】

【識別番号】 100077263

【弁理士】

【氏名又は名称】 前田 純博

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 010250

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9701951

【プルーフの要否】 要

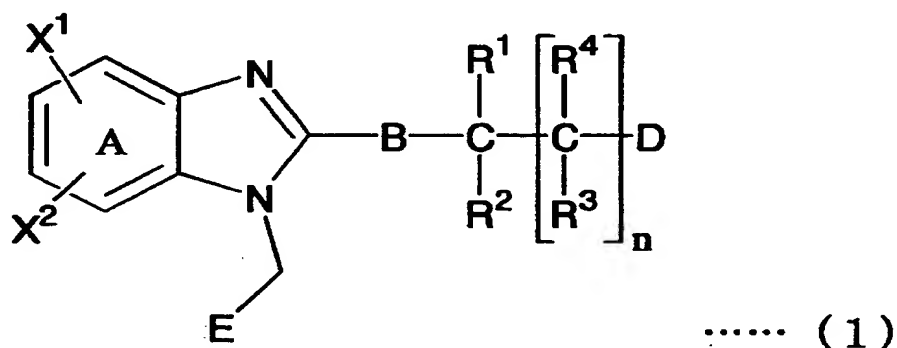
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ベンズイミダゾール誘導体を有効成分とするキマーゼ阻害剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式(1)

【化1】



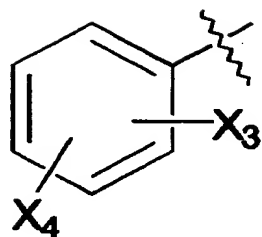
〔式(1)中、Aはピリジン環またはベンゼン環を表す。；

X^1 、 X^2 は同時に、またはそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、水酸基、ニトロ基、 $-\text{COOR}^5$ （ここで、 R^5 は水素原子または炭素数1～4のアルキル基を表す。）、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖、環状もしくは分岐状のアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数3～7のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルコキシ基、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルキルチオ基、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルキルスルホニル基、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルスルフィニル基（これらの置換基は、ハロゲン原子、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、アシル基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキソ基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されていてもよいフェノキシ基である。これらは任意の場所で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換していてもよい。）を表す。；

Bは、 $-\text{CR}^6\text{R}^7$ （ここで、 R^6 、 R^7 は同時に、またはそれぞれ独立に、水素原子または炭素数1～4のアルキル基を表す。）、または硫黄原子を表す。；

Eは無置換のナフチル基または次式で表される置換もしくは無置換のフェニル基を表す。

【化2】



ここで、 X^3 、 X^4 は同時に、またはそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、水酸基、ニトロ基、 $-COOR^5$ （ここで、 R^5 は水素原子または炭素数1～4のアルキル基を表す。）、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数3～7のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルコキシ基、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルキルチオ基、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルキルスルホニル基、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルスルフィニル基（これらの置換基は、ハロゲン原子、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、アシル基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキソ基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されていてもよいフェノキシ基である。これらは任意の場所で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換していてもよい。）を表す。；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は同時に、またはそれぞれ独立に、水素原子、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルキル基、または置換もしくは無置換の炭素数3～7のシクロアルキル基（ここにおける置換基は、ハロゲン原子、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、アシル基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキソ基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されていてもよいフェノキシ基である。これらは任意の場所で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換していてもよい。）を表す。また、 $-CR^1R^2$ または $-CR^3R^4$ は、 $-CR^6R^7$ であるときのBとともに炭素数3～7のシクロアルキレン基を形成していてもよい。；

n は0から4の整数を表す。；

Dは、 $-\text{COOR}^8$ (R^8 は水素原子、または直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基を表す。)、 $-\text{CONHR}^9$ (R^9 は、水素原子、シアノ基、または直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基を表す。)、または $-\text{PO}(\text{OR}^{10})_2$ (R^{10} は、水素原子、または直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基、トリフルオロメチルスルホニル基、またはその医学上許容される塩を表す。)を表す。]

で表されるベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩を有効成分として含有するヒトキマーゼ活性阻害剤。

【請求項2】 上記式(1)において、Aがベンゼン環である請求項1記載のヒトキマーゼ活性阻害剤。

【請求項3】 上記式(1)において、Aがピリジン環である請求項1記載のヒトキマーゼ活性阻害剤。

【請求項4】 上記式(1)において、 X^1 、 X^2 が同時に、またはそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、置換もしくは無置換の炭素数1～3の直鎖もしくは分岐状のアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数1～3のアルコキシ基、または置換もしくは無置換の炭素数1～3のアルキルチオ基である請求項1～3のいずれかに記載のヒトキマーゼ活性阻害剤。

【請求項5】 上記式(1)において、Eが無置換のナフチル環である請求項1～4のいずれかに記載のヒトキマーゼ活性阻害剤。

【請求項6】 上記式(2)において、 X^3 、 X^4 が同時に、またはそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、置換もしくは無置換の炭素数1～3の直鎖もしくは分岐状のアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数5もしくは6のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数1～3のアルコキシ基、または置換もしくは無置換の炭素数1～3のアルキルチオ基である請求項1～5のいずれかに記載のヒトキマーゼ活性阻害剤。

【請求項7】 上記式(1)において、Bが硫黄原子である請求項1～6のいずれかに記載のヒトキマーゼ活性阻害剤。

【請求項8】 上記式(1)において、Bが $-\text{CR}^6\text{R}^7$ (ここで、 R^6 、 R^7 は、同時に、またはそれぞれ独立に、水素原子、または炭素数1～4のアルキル

基を表す。)である請求項1～6のいずれかに記載のヒトキマーゼ活性阻害剤。

【請求項9】 上記式(1)において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 が同時に、またはそれぞれ独立に、水素原子、置換もしくは無置換の炭素数1～3の直鎖もしくは分岐状のアルキル基、または置換もしくは無置換の炭素数3～7のシクロアルキル基である請求項1～8のいずれかに記載のヒトキマーゼ活性阻害剤。

【請求項10】 上記式(1)において、 n が1～4である請求項1～9のいずれかに記載のヒトキマーゼ活性阻害剤。

【請求項11】 上記式(1)において、 D が $-COOH$ である請求項1～10のいずれかに記載のヒトキマーゼ活性阻害剤。

【請求項12】 請求項1から11のいずれかに記載のヒトキマーゼ活性阻害剤と製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。

【請求項13】 疾患の予防剤または治療剤である請求項12記載の医薬組成物。

【請求項14】 疾患が炎症疾患、アレルギー疾患、呼吸器疾患、循環器疾患、または骨・軟骨代謝疾患である請求項13記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、ヒトキマーゼ阻害活性を有するベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩を有効成分として含有する、疾患の予防剤または治療剤に関する。

【0002】

【従来技術】

キマーゼ(chymase)はマストセル(mast cell)顆粒中に存在する中性プロテアーゼの一つであり、マストセルが関与するさまざまな生体反応に深く関与している。例えば、マストセルからの脱顆粒促進、インターロイキン- $1-\beta$ ($IL-1\beta$)の活性化、マトリックスプロテアーゼ(matrix protease)の活性化、フィブロンネクチンやIV型コラーゲンの分解、トランスフォーミングファクター- β ($TGF-\beta$)の遊離促進、サブスタンスP

(substance P) またはバソアクティブインテスティナルポリペプチド (vathoactive intestinal polypeptide, VIP) の活性化、アンジオテンシン (Ang) I から Ang II への変換作用、エンドセリン (Endothelin) 変換作用等、多様な作用が報告されている。以上のことから、キマーゼに対する活性阻害剤は、気管支喘息等の呼吸器疾患、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹等の炎症／アレルギー疾患；硬化性血管病変、血管内狭窄、末梢循環障害、腎不全、心不全等の循環器疾患；リウマチ、変形性関節症等の骨／軟骨代謝疾患等に対する予防剤および／または治療剤に応用可能な化合物として有望と考えられる。

【0003】

従来キマーゼ活性阻害剤としては、トリアジン誘導体（特開平8-208654号公報）；ヒダントイン誘導体（特開平9-31061号公報）；イミダゾリジン誘導体（国際出願WO96/04248号明細書）；キナゾリン誘導体（国際出願WO97/11941号明細書）；複素環アミド誘導体（国際出願WO96/33974号明細書）等が知られている。

【0004】

しかしながら、トリアジン誘導体については、ラットのキマーゼを用いて阻害活性を見ており、ヒトのキマーゼに対する阻害効果については不明である。ヒダントイン誘導体については、ヒトのキマーゼに対する阻害活性を見ているものの、総じて活性が弱く、不十分である。イミダゾリジン誘導体については、その化学的構造からキマーゼの不可逆的阻害剤（自殺基質）になっている可能性が高い。また上記に挙げた構造は、いずれも本発明に記したベンズイミダゾール構造と大きく異なっている。

【0005】

一方、本発明に用いられるベンズイミダゾール誘導体は、米国特許第5021443号、5124336号、または5128339号明細書に記載されている。該化合物については、トロンボキサンレセプターのアンタゴニストとしてのみ作用が記載されており、ヒトキマーゼ阻害活性については何ら記載も示唆もない。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、臨床応用可能なヒトキマーゼ活性阻害剤を見出すことである。

また、本発明の目的は、ヒトキマーゼ活性阻害剤を有効成分として含有する医薬組成物を見出すことである。

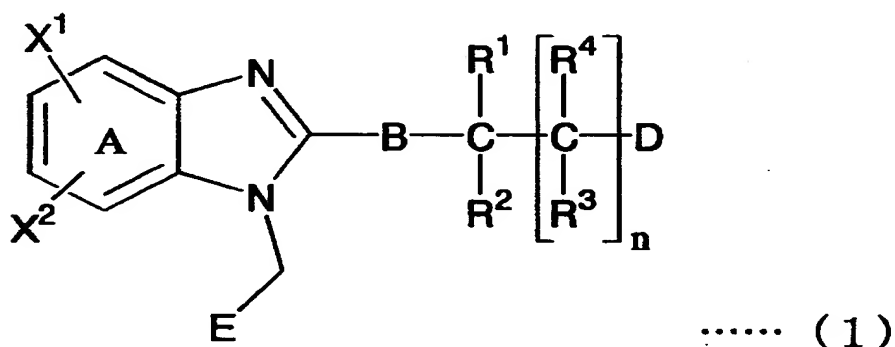
【0007】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは上記目的を達成するため鋭意検討を重ねた結果、以下の発明に達した。すなわち、本発明は下記式（1）

【0008】

【化3】



【0009】

【式（1）中、Aはピリジン環またはベンゼン環を表す。；

X^1 、 X^2 は同時に、またはそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、水酸基、ニトロ基、 $-COOR^5$ （ここで、 R^5 は水素原子または炭素数1～4のアルキル基を表す。）、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖、環状もしくは分岐状のアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数3～7のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルコキシ基、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルキルチオ基、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルキルスルホニル基、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルスルフィニル基（これらの置換基は、ハロゲン原子、 $-OH$ 、 $-$

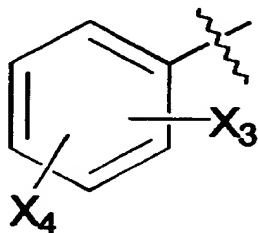
NO_2 、 $-\text{CN}$ 、アシル基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキソ基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されていてもよいフェノキシ基である。これらは任意の場所で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換していてもよい。} を表す。;

Bは、 $-\text{CR}^6\text{R}^7$ (ここで、 R^6 、 R^7 は同時に、またはそれぞれ独立に、水素原子または炭素数1～4のアルキル基を表す。)、または硫黄原子を表す。;

Eは無置換のナフチル基または次式で表される置換もしくは無置換のフェニル基を表す。

【0010】

【化4】



【0011】

ここで、 X^3 、 X^4 は同時に、またはそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、水酸基、ニトロ基、 $-\text{COOR}^5$ (ここで、 R^5 は水素原子または炭素数1～4のアルキル基を表す。)、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数3～7のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルコキシ基、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルキルチオ基、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルキルスルホニル基、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルスルフィニル基 (これらの置換基は、ハロゲン原子、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、アシル基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキソ基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されていてもよいフェノキシ基である。これらは任意の場所で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換していてもよい。} を表す。;

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は同時に、またはそれぞれ独立に、水素原子、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルキル基、または置換もしくは無置換の炭素数3～7のシクロアルキル基（ここにおける置換基は、ハロゲン原子、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、アシル基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキシ基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されていてもよいフェノキシ基である。これらは任意の場所で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換していてもよい。）を表す。また、 $-CR^1R^2$ または $-CR^3R^4$ は、 $-CR^6R^7$ であるときのBとともに炭素数3～7のシクロアルキレン基を形成していてもよい。；

n は0から4の整数を表す。；

Dは、 $-COOR^8$ （ R^8 は水素原子、または直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基を表す。）、 $-CONHR^9$ （ R^9 は、水素原子、シアノ基、または直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基を表す。）、または $-PO(O R^{10})_2$ （ R^{10} は、水素原子、または直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基、トリフルオロメチルスルホニル基、またはその医学上許容される塩を表す。）を表す。]

で表されるベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩を有効成分として含有するヒトキマーゼ活性阻害剤である。

【0012】

また、本発明は、該ヒトキマーゼ活性阻害剤と製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物である。

さらに、本発明は、疾患の予防剤または治療剤である該医薬組成物である。

【0013】

【発明の実施の形態】

上記式（1）で表される化合物の置換基の定義および好ましい具体例は、以下の通りである。

【0014】

X^1 、 X^2 は同時に、またはそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、水酸基、ニトロ基、 $-COOR^5$ （ここで、 R^5 は水素原子または炭

素数 1～4 のアルキル基を表す。) 、置換もしくは無置換の炭素数 1～6 の直鎖、環状もしくは岐状のアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数 1～6 の直鎖もしくは分岐状のアルコキシ基、置換もしくは無置換の炭素数 1～6 の直鎖もしくは分岐状のアルキルチオ基、置換もしくは無置換の炭素数 1～6 の直鎖もしくは分岐状のアルキルスルホニル基、置換もしくは無置換の炭素数 1～6 の直鎖もしくは分岐状の炭素数 1～6 のアルキルスルフィニル基を表す。

【0015】

かかるハロゲン原子としては、ヨウ素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられ、好ましくはフッ素原子、塩素原子を挙げることができる。トリハロメチル基としては、具体的にはトリフルオロメチル、トリブロモメチル、トリクロロメチル基を挙げることができ、好ましくはトリフルオロメチル基が挙げられる。無置換の炭素数 1～6 のアルキル基としては、具体的にはメチル、エチル、(n-, i-) プロピル、シクロヘキシル基が挙げられ、好ましくはメチル基を挙げることができる。無置換の炭素数 1～6 のアルコキシ基としては、具体的にはメトキシ、エトキシ、(n-, i-) プロピルオキシ基が挙げられ、好ましくはメトキシ基を挙げることができる。無置換の炭素数 1～6 のアルキルチオ基としては、具体的には、メチルチオ、エチルチオ、(n-, i-) プロピルチオ基が挙げられ、好ましくはメチルチオ基を挙げることができる。

【0016】

また、これら基の置換基は、ハロゲン原子、-OH、-NO₂、-CN、アシル基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキソ基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基である。これらは任意の場所で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換していてもよい。

【0017】

なかでも、X¹、X²として好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、置換もしくは無置換の炭素数 1～3 の直鎖もしくは分岐状のアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数 1～3 のアルコキシ基、置換もしくは無置換の炭素数 1～3 のアルキルチオ基が挙げられる。

【0018】

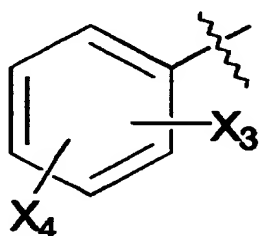
Bは $-\text{CR}^6\text{R}^7$ （この場合、 R^6 、 R^7 は同時、またはそれぞれ独立に、水素原子、または炭素数1～4のアルキル基を表す。）、または硫黄原子を表すが、好ましくは硫黄原子を挙げることができる。

【0019】

Eは無置換のナフチル基、または次式で表される置換もしくは無置換のフェニル基を表す。

【0020】

【化5】



【0021】

この場合、 X^3 、 X^4 は同時に、またはそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、水酸基、ニトロ基、 $-\text{COOR}^5$ （ここで、 R^5 は水素原子または炭素数1～4のアルキル基を表す。）、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数3～7のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルコキシ基、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルキルチオ基、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルキルスルホニル基、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルスルフィニル基を表す。

【0022】

かかるハロゲン原子としては、ヨウ素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられ、好ましくはフッ素原子、塩素原子を挙げることができる。トリハロメチル基としては、具体的にはトリフルオロメチル、トリブロモメチル、トリクロロメチル基を挙げることができ、好ましくはトリフルオロメチル基が挙げられる。無置換の炭素数1～6のアルキル基としては、具体的には、メチル、エチル

、(n-, i-) プロピル基が挙げられ、好ましくはメチル基を挙げることができる。無置換の炭素数1~6のアルコキシ基としては、具体的にはメトキシ、エトキシ、(n-, i-) プロピルオキシ基が挙げられ、好ましくはメトキシ基を挙げることができる。無置換の炭素数1~6のアルキルチオ基としては、具体的には、メチルチオ、エチルチオ、(n-, i-) プロピルチオ基が挙げられ、好ましくはメチルチオ基を挙げることができる。

【0023】

また、これらの基の置換基は、ハロゲン原子、-OH、-NO₂、-CN、アシル基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキソ基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基である。これらは、任意の場所で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換していてもよい。

【0024】

これらの中でも、Eとして好ましくは、無置換のナフチル基を挙げることができる。また、好ましいX³、X⁴としては、水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、置換もしくは無置換の炭素数1~3の直鎖もしくは分岐状のアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数1~3の直鎖もしくは分岐状のアルコキシ基、置換もしくは無置換の炭素数1~3の直鎖もしくは分岐状のアルキルチオ基、置換もしくは無置換の炭素数1~3の直鎖もしくは分岐状のアルキルスルホニル基を挙げることができる。

【0025】

R¹、R²、R³、R⁴は同時に、またはそれぞれ独立に、水素原子、置換もしくは無置換の炭素数1~6の直鎖もしくは分岐状のアルキル基、または置換もしくは無置換の炭素数3~7のシクロアルキル基を表す。またBが-CR⁶R⁷であるとき、-CR¹R²または-CR³R⁴は、Bとともに炭素数3~7のシクロアルキル基を形成していてもよい。

【0026】

かかる置換もしくは無置換の炭素数1~6のアルキル基としては、具体的にはメチル、エチル、(n-, i-) プロピル基が挙げられ、好ましくはメチル基を挙げることができる。置換もしくは無置換の炭素数3~7のシクロアルキル基と

しては、具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル基などが挙げられる。ここで、これらの基の置換基は、ハロゲン原子、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、アシル基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキソ基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基である。これらは任意の場所で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換していてもよい。

【0027】

なかでも R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 として好ましくは、水素原子、または置換もしくは無置換の炭素数2～4の直鎖もしくは分岐状のアルキル基を挙げることができる。

【0028】

n は0から4の整数を表す。好ましくは、1～3の整数を挙げることができる。

【0029】

D は、 $-COOR^8$ (R^8 は水素原子、または直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基を表す。)、 $-CONHR^9$ (R^9 は水素原子、シアノ基、または直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基を表す。)、または $-PO(O R^{10})_2$ (R^{10} は水素原子、または直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基、トリフルオロメチルスルホニル基、またはその医学上許容される塩を表す。)を表す。中でも好ましくは $-COOH$ が挙げられる。

【0030】

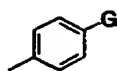
上記式(1)で表される化合物としては、具体的に表1～3に記載したものが好ましい化合物として挙げられる。表中、特に好ましい化合物は、化合物番号106、107、108、112、113、114、115、119、120、122、123、126、127、129、130、131、134、135の化合物である。なお、表1～3中のE1～E68は、以下に示される基である。式中、EおよびGは前記に同じである。

【0031】

【化6】



E1



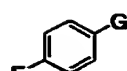
E2



E3



E4



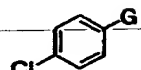
E5



E6



E7



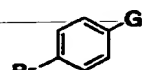
E8



E9



E10



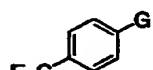
E11



E12



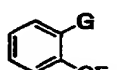
E13



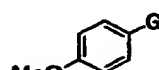
E14



E15



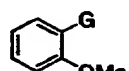
E16



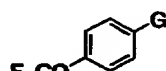
E17



E18



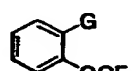
E19



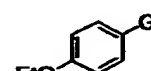
E20



E21



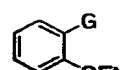
E22



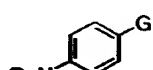
E23



E24



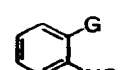
E25



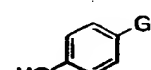
E26



E27



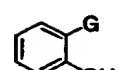
E28



E29



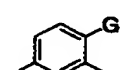
E30



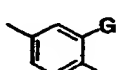
E31



E32



E33



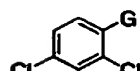
E34



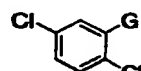
E35



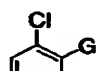
E36



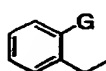
E37



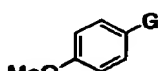
E38



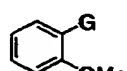
E39



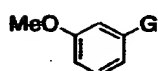
E40



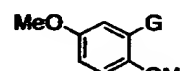
E41



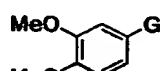
E42



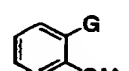
E43



E44



E45



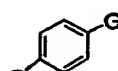
E46



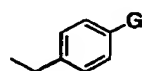
E47



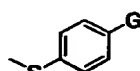
E48



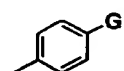
E49



E50



E51



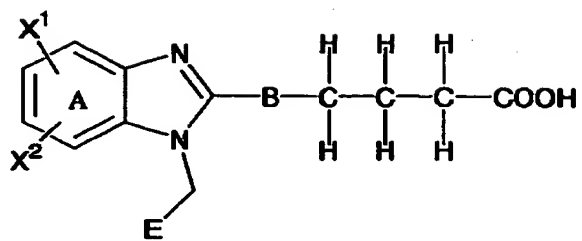
E52



E53

【 0 0 3 2 】

【 化 7 】



【 0 0 3 3 】

【表 1】

化合物No.	X ¹	X ²	B	E
1	H	H	S	E4
2	4-Me	H	S	E4
3	4-Et	H	S	E4
4	4-F	H	S	E4
5	4-Cl	H	S	E4
6	4-CF ₃	H	S	E4
7	4-MeO	H	S	E4
8	4-EtO	H	S	E4
9	4-Me	5-Me	S	E4
10	4-Et	5-Et	S	E4
11	4-F	5-F	S	E4
12	4-Cl	5-Cl	S	E4
13	4-CF ₃	5-CF ₃	S	E4
14	4-MeO	5-MeO	S	E4
15	5-EtO	5-EtO	S	E4
16	H	H	S	E10
17	4-Me	H	S	E10
18	4-Et	H	S	E10
19	4-F	H	S	E10
20	4-Cl	H	S	E10
21	4-CF ₃	H	S	E10
22	4-MeO	H	S	E10
23	4-EtO	H	S	E10
24	4-Me	5-Me	S	E10
25	4-Et	5-Et	S	E10

【 0 0 3 4 】

化合物No.	X ¹	X ²	B	E
26	4-F	5-F	S	E10
27	4-Cl	5-Cl	S	E10
28	4-CF ₃	5-CF ₃	S	E10
29	4-MeO	5-MeO	S	E10
30	5-EtO	5-EtO	S	E10
31	H	H	S	E16
32	4-Me	H	S	E16
33	4-Et	H	S	E16
34	4-F	H	S	E16
35	4-Cl	H	S	E16
36	4-CF ₃	H	S	E16
37	4-MeO	H	S	E16
38	4-EtO	H	S	E16
39	4-Me	5-Me	S	E16
40	4-Et	5-Et	S	E16
41	4-F	5-F	S	E16
42	4-Cl	5-Cl	S	E16
43	4-CF ₃	5-CF ₃	S	E16
44	4-MeO	5-MeO	S	E16
45	5-EtO	5-EtO	S	E16
46	H	H	S	E18
47	4-Me	H	S	E18
48	4-Et	H	S	E18
49	4-F	H	S	E18
50	4-Cl	H	S	E18

【0035】

化合物No.	X ¹	X ²	B	E
51	4-CF ₃	H	S	E18
52	4-MeO	H	S	E18
53	4-EtO	H	S	E18
54	4-Me	5-Me	S	E18
55	4-Et	5-Et	S	E18
56	4-F	5-F	S	E18
57	4-Cl	5-Cl	S	E18
58	4-CF ₃	5-CF ₃	S	E18
59	4-MeO	5-MeO	S	E18
60	5-EtO	5-EtO	S	E18
61	H	H	S	E21
62	4-Me	H	S	E21
63	4-Et	H	S	E21
64	4-F	H	S	E21
65	4-Cl	H	S	E21
66	4-CF ₃	H	S	E21
67	4-MeO	H	S	E21
68	4-EtO	H	S	E21
69	4-Me	5-Me	S	E21
70	4-Et	5-Et	S	E21
71	4-F	5-F	S	E21
72	4-Cl	5-Cl	S	E21
73	4-CF ₃	5-CF ₃	S	E21
74	4-MeO	5-MeO	S	E21
75	5-EtO	5-EtO	S	E21

【0036】

化合物No.	X ¹	X ²	B	E
76	H	H	S	E35
77	4-Me	H	S	E35
78	4-Et	H	S	E35
79	4-F	H	S	E35
80	4-Cl	H	S	E35
81	4-CF ₃	H	S	E35
82	4-MeO	H	S	E35
83	4-EtO	H	S	E35
84	4-Me	5-Me	S	E35
85	4-Et	5-Et	S	E35
86	4-F	5-F	S	E35
87	4-Cl	5-Cl	S	E35
88	4-CF ₃	5-CF ₃	S	E35
89	4-MeO	5-MeO	S	E35
90	5-EtO	5-EtO	S	E35
91	H	H	S	E39
92	4-Me	H	S	E39
93	4-Et	H	S	E39
94	4-F	H	S	E39
95	4-Cl	H	S	E39
96	4-CF ₃	H	S	E39
97	4-MeO	H	S	E39
98	4-EtO	H	S	E39
99	4-Me	5-Me	S	E39
100	4-Et	5-Et	S	E39

【0037】

化合物No.	X ¹	X ²	B	E
101	4-F	5-F	S	E39
102	4-Cl	5-Cl	S	E39
103	4-CF ₃	5-CF ₃	S	E39
104	4-MeO	5-MeO	S	E39
105	5-EtO	5-EtO	S	E39
106	H	H	S	E41
107	4-Me	H	S	E41
108	4-Et	H	S	E41
109	4-F	H	S	E41
110	4-Cl	H	S	E41
111	4-CF ₃	H	S	E41
112	4-MeO	H	S	E41
113	4-EtO	H	S	E41
114	4-Me	5-Me	S	E41
115	4-Et	5-Et	S	E41
116	4-F	5-F	S	E41
117	4-Cl	5-Cl	S	E41
118	4-CF ₃	5-CF ₃	S	E41
119	4-MeO	5-MeO	S	E41
120	5-EtO	5-EtO	S	E41
121	H	H	S	E53
122	4-Me	H	S	E53
123	4-Et	H	S	E53
124	4-F	H	S	E53
125	4-Cl	H	S	E53

【0038】

化合物No.	X ¹	X ²	B	E
126	4-CF ₃	H	S	E53
127	4-MeO	H	S	E53
128	4-EtO	H	S	E53
129	4-Me	5-Me	S	E53
130	4-Et	5-Et	S	E53
131	4-F	5-F	S	E53
132	4-Cl	5-Cl	S	E53
133	4-CF ₃	5-CF ₃	S	E53
134	4-MeO	5-MeO	S	E53
135	5-EtO	5-EtO	S	E53
136	H	H	C	E4
137	4-Me	H	C	E4
138	4-Et	H	C	E4
139	4-F	H	C	E4
140	4-Cl	H	C	E4
141	4-CF ₃	H	C	E4
142	4-MeO	H	C	E4
143	4-EtO	H	C	E4
144	4-Me	5-Me	C	E4
145	4-Et	5-Et	C	E4
146	4-F	5-F	C	E4
147	4-Cl	5-Cl	C	E4
148	4-CF ₃	5-CF ₃	C	E4
149	4-MeO	5-MeO	C	E4
150	5-EtO	5-EtO	C	E4

【0039】

化合物No.	X ¹	X ²	B	E
151	H	H	C	E10
152	4-Me	H	C	E10
153	4-Et	H	C	E10
154	4-F	H	C	E10
155	4-Cl	H	C	E10
156	4-CF ₃	H	C	E10
157	4-MeO	H	C	E10
158	4-EtO	H	C	E10
159	4-Me	5-Me	C	E10
160	4-Et	5-Et	C	E10
161	4-F	5-F	C	E10
162	4-Cl	5-Cl	C	E10
163	4-CF ₃	5-CF ₃	C	E10
164	4-MeO	5-MeO	C	E10
165	5-EtO	5-EtO	C	E10
166	H	H	C	E16
167	4-Me	H	C	E16
168	4-Et	H	C	E16
169	4-F	H	C	E16
170	4-Cl	H	C	E16
171	4-CF ₃	H	C	E16
172	4-MeO	H	C	E16
173	4-EtO	H	C	E16
174	4-Me	5-Me	C	E16
175	4-Et	5-Et	C	E16

【 0 0 4 0 】

化合物No.	X ¹	X ²	B	E
176	4-F	5-F	C	E16
177	4-Cl	5-Cl	C	E16
178	4-CF ₃	5-CF ₃	C	E16
179	4-MeO	5-MeO	C	E16
180	5-EtO	5-EtO	C	E16
181	H	H	C	E18
182	4-Me	H	C	E18
183	4-Et	H	C	E18
184	4-F	H	C	E18
185	4-Cl	H	C	E18
186	4-CF ₃	H	C	E18
187	4-MeO	H	C	E18
188	4-EtO	H	C	E18
189	4-Me	5-Me	C	E18
190	4-Et	5-Et	C	E18
191	4-F	5-F	C	E18
192	4-Cl	5-Cl	C	E18
193	4-CF ₃	5-CF ₃	C	E18
194	4-MeO	5-MeO	C	E18
195	5-EtO	5-EtO	C	E18
196	H	H	C	E21
197	4-Me	H	C	E21
198	4-Et	H	C	E21
199	4-F	H	C	E21
200	4-Cl	H	C	E21

【 0 0 4 1 】

化合物No.	X ¹	X ²	B	E
201	4-CF ₃	H	C	E21
202	4-MeO	H	C	E21
203	4-EtO	H	C	E21
204	4-Me	5-Me	C	E21
205	4-Et	5-Et	C	E21
206	4-F	5-F	C	E21
207	4-Cl	5-Cl	C	E21
208	4-CF ₃	5-CF ₃	C	E21
209	4-MeO	5-MeO	C	E21
210	5-EtO	5-EtO	C	E21
211	H	H	C	E35
212	4-Me	H	C	E35
213	4-Et	H	C	E35
214	4-F	H	C	E35
215	4-Cl	H	C	E35
216	4-CF ₃	H	C	E35
217	4-MeO	H	C	E35
218	4-EtO	H	C	E35
219	4-Me	5-Me	C	E35
220	4-Et	5-Et	C	E35
221	4-F	5-F	C	E35
222	4-Cl	5-Cl	C	E35
223	4-CF ₃	5-CF ₃	C	E35
224	4-MeO	5-MeO	C	E35
225	5-EtO	5-EtO	C	E35

【0042】

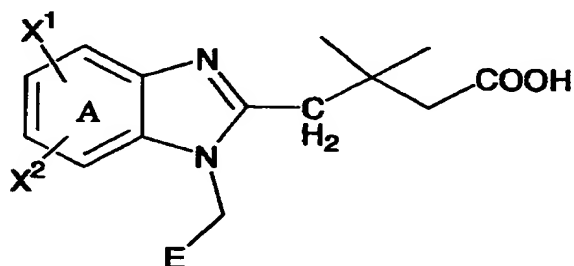
化合物No.	X ¹	X ²	B	E
226	H	H	C	E39
227	4-Me	H	C	E39
228	4-Et	H	C	E39
229	4-F	H	C	E39
230	4-Cl	H	C	E39
231	4-CF ₃	H	C	E39
232	4-MeO	H	C	E39
233	4-EtO	H	C	E39
234	4-Me	5-Me	C	E39
235	4-Et	5-Et	C	E39
236	4-F	5-F	C	E39
237	4-Cl	5-Cl	C	E39
238	4-CF ₃	5-CF ₃	C	E39
239	4-MeO	5-MeO	C	E39
240	5-EtO	5-EtO	C	E39
241	H	H	C	E41
242	4-Me	H	C	E41
243	4-Et	H	C	E41
244	4-F	H	C	E41
245	4-Cl	H	C	E41
246	4-CF ₃	H	C	E41
247	4-MeO	H	C	E41
248	4-EtO	H	C	E41
249	4-Me	5-Me	C	E41
250	4-Et	5-Et	C	E41

【0043】

化合物No.	X ¹	X ²	B	E
251	4-F	5-F	C	E41
252	4-Cl	5-Cl	C	E41
253	4-CF ₃	5-CF ₃	C	E41
254	4-MeO	5-MeO	C	E41
255	5-EtO	5-EtO	C	E41
256	H	H	C	E53
257	4-Me	H	C	E53
258	4-Et	H	C	E53
259	4-F	H	C	E53
260	4-Cl	H	C	E53
261	4-CF ₃	H	C	E53
262	4-MeO	H	C	E53
263	4-EtO	H	C	E53
264	4-Me	5-Me	C	E53
265	4-Et	5-Et	C	E53
266	4-F	5-F	C	E53
267	4-Cl	5-Cl	C	E53
268	4-CF ₃	5-CF ₃	C	E53
269	4-MeO	5-MeO	C	E53
270	5-EtO	5-EtO	C	E53

【0044】

【化8】



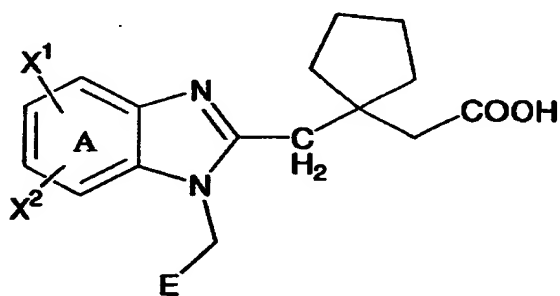
【0045】

【表 2】

化合物No.	X ¹	X ²	B	E
271	H	H	C	E53
272	4-Me	H	C	E53
273	4-Et	H	C	E53
274	4-F	H	C	E53
275	4-Cl	H	C	E53
276	4-CF ₃	H	C	E53
277	4-MeO	H	C	E53
278	4-EtO	H	C	E53
279	4-Me	5-Me	C	E53
280	4-Et	5-Et	C	E53
281	4-F	5-F	C	E53
282	4-Cl	5-Cl	C	E53
283	4-CF ₃	5-CF ₃	C	E53
284	4-MeO	5-MeO	C	E53
285	5-EtO	5-EtO	C	E53

【0046】

【化 9】



【0047】

【表 3】

化合物No.	X ¹	X ²	B	E
286	H	H	C	E53
287	4-Me	H	C	E53
288	4-Et	H	C	E53
289	4-F	H	C	E53
290	4-Cl	H	C	E53
291	4-CF ₃	H	C	E53
292	4-MeO	H	C	E53
293	4-EtO	H	C	E53
294	4-Me	5-Me	C	E53
295	4-Et	5-Et	C	E53
296	4-F	5-F	C	E53
297	4-Cl	5-Cl	C	E53
298	4-CF ₃	5-CF ₃	C	E53
299	4-MeO	5-MeO	C	E53
300	5-EtO	5-EtO	C	E53

【0048】

本発明で用いるベンズイミダゾール誘導体の製造は、文献記載の方法によって行うことができる。例えば、 $X^1 = \text{MeO}$ 、 $X^2 = \text{H}$ 、 $B = \text{S}$ 、 $D = -\text{COOH}$ 、 $E = 2\text{-クロロフェニル}$ 、 $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = \text{H}$ 、 $n = 2$ の化合物（化合物No. 22）などは、ザ・ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー（J. Med. Chem.）、36巻1175-1187頁記載の方法により合成できる。

【0049】

さらに本発明で用いるベンズイミダゾール誘導体は、必要に応じて医学上許容される非毒性のカチオン塩に変換することができる。かかる塩としては、 Na^+ 、 K^+ 等のアルカリ金属イオン； Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 等のアルカリ土類金属イオン； Al^{3+} 、 Zn^{2+} 等の金属イオン；あるいはアンモニア、トリエチルアミン、エチレンジアミン、プロパンジアミン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ピリジン、リシン（Lysine）、コリン、エタノールアミン、N、N-ジメチル

エタノールアミン、4-ヒドロキシピペリジン、グルコサミン、N-メチルグルカミン等の有機塩基が挙げられる。なかでも Na^+ 、 Ca^{2+} 、リシン (Lysine)、コリン、N,N-ジメチルエタノールアミン、N-メチルグルカミンが好ましい。

【0050】

本発明で用いるベンズイミダゾール誘導体はヒトキマーゼ活性を阻害する効果があり、ヒトキマーゼ活性阻害剤として臨床応用可能な予防剤および／または治療剤として使用することができる。

【0051】

また、本発明で用いるベンズイミダゾール誘導体は、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物とし、該医薬組成物を種々の剤型に成型して経口あるいは非経口によって投与することができる。非経口投与としては、例えば、静脈、皮下、筋肉、経皮、直腸、経鼻、点眼内への投与が挙げられる。

【0052】

該医薬組成物の剤型としては、以下のようなものが挙げられる。例えば、経口投与剤の場合は、錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、カプセル剤等の剤型が挙げられる。

【0053】

ここで、錠剤の成型方法としては、賦形剤、結合剤、崩壊剤等の製薬学的に許容される担体を用いて通常の方法により成型することができる。丸剤、顆粒剤、散剤も錠剤の場合と同様に賦形剤等を用いて通常の方法により成型することができる。液剤、懸濁剤、シロップ剤の成型方法は、グリセリンエステル類、アルコール類、水、植物油等を用いて通常の方法により成型することができる。カプセル剤の成型方法は、顆粒剤、散剤、あるいは液剤等を、ゼラチン等のカプセルに充填することによって成型することができる。

【0054】

非経口投与剤のうち、静脈、皮下、筋肉内投与の場合には、注射剤として投与することができる。注射剤としては、安息香酸誘導体を、例えば生理食塩水など水溶性液剤の溶解する場合、あるいは、例えばプロピレングリコール、ポリエチ

レングリコール、植物油等の有機エステルからなる非水溶性液剤に溶解する場合等が挙げられる。

【0055】

経皮投与の場合には、例えば軟膏剤、クリーム剤などの剤型として用いることができる。軟膏剤は、安息香酸誘導体を油脂類、ワセリン等と混合して用いて、クリーム剤は安息香酸誘導体を乳化剤と混合して成型することができる。

【0056】

直腸投与の場合には、ゼラチンソフトカプセルなどを用いて坐剤とすることができる。

【0057】

経鼻投与の場合には、液状または粉末状の組成物からなる製剤として用いることができる。液状剤の基剤としては、水、食塩水、リン酸緩衝液、酢酸緩衝液等が用いられ、さらに界面活性剤、酸化防止剤、安定剤、保存剤、粘性付与剤を含んでいてもよい。粉末状剤の基剤としては、例えば、水易溶性のポリアクリル酸塩類、セルロース低級アルキルエーテル類、ポリエチレングリコールポリビニルピロリドン、アミロース、プルラン等の水吸収性のもの、あるいは、例えばセルロース類、澱粉類、タンパク類、ガム類、架橋ビニル重合体類等の水難溶性ものが挙げられ、水吸収性のものが好ましい。また、これらを混合して用いてもよい。さらに粉末状剤には、酸化防止剤、着色剤、保存剤、防腐剤、矯腐剤等を添加してもよい。かかる液状剤、粉末状剤は、例えばスプレー器具等を用いて投与することができる。

【0058】

点眼内投与の場合は、水性あるいは非水性の点眼剤として使用することができる。水性点眼剤としては、溶剤に滅菌精製水、生理食塩水等を用いることができる。溶剤として滅菌精製水のみを用いた場合、界面活性剤、高分子増粘剤等の懸濁剤を加えて水性懸濁点眼液として用いることができる。また、非イオン性界面活性剤等の可溶化剤を加えて可溶化点眼液として用いることもできる。非水性点眼剤としては、溶剤に注射用非水性溶剤を用いることができ、非水性懸濁点眼液として用いることができる。

【0059】

点眼剤以外の方法で眼に投与する場合としては、眼軟膏剤、塗布液剤、散布剤、インサート剤等の剤型とすることができる。

【0060】

また、鼻、口等から吸入する場合においては、安息香酸誘導体と一般的に用いられる製薬賦形剤との溶液または懸濁液として、例えば吸入用エアゾルスプレー等を用いて吸入される。また、乾燥粉末状とした安息香酸誘導体を、肺と直接接触させる吸入器等を用いて投与することができる。

【0061】

これら種々の製剤には、必要に応じて、等張化剤、保存剤、防腐剤、湿潤剤、緩衝剤、乳化剤、分散剤、安定剤等の製薬学的の許容される担体を添加することができる。

【0062】

また、これら種々の製剤には、必要に応じて、殺菌剤の配合、バクテリア保留フィルターを用いた濾過、加熱、照射等の処置を行い無菌化することができる。あるいは、無菌の固形製剤を製造し、使用直前に適当な無菌溶液に溶解あるいは懸濁して使用することもできる。

【0063】

本発明の安息香酸誘導体の投与量は、疾患の種類、投与経路、患者の症状、年齢、性別、体重等により異なるが、一般的に、経口投与では1～500mg/日/人程度であり、好ましくは10～300mg/日/人である。静脈、皮下、筋肉、経皮、直腸、経鼻、点眼、吸入などの非経口的投与では、0.1～100mg/日/人程度であり、好ましくは0.3～30mg/日/人である。

【0064】

また、本発明のベンズイミダゾール誘導体を予防剤として用いる場合には、各症状に応じて、予め公知の方法に従い投与することができる。

【0065】

【実施例】

以下に実施例を示して本発明を説明するが、本発明はこれらの実施例に限定さ

れるものではない。

【0066】

〔参考例1〕

4-((1-((1-ナフチル)メチル)-6-メトキシベンズイミダゾール)-2-イルチオ) 酞酸 (化合物No. 63) の製造

4-メトキシ-2-ニトロアニリン 3026 mg (18 mmol) をアセトニトリル 60 ml に溶解させ、トリフルオロ酢酸無水物 3.00 ml (21.6 mmol) を加えて3時間還流した。室温まで冷却後、減圧濃縮し、ヘキサンを加えて結晶化した。これをろ別し、乾燥させて4-メトキシ-2-ニトロトリフルオロアセトアニリド 1.396 g を得た (収率=82%)。

【0067】

次に4-メトキシ-2-ニトロトリフルオロアセトアニリド 1.59 g (6 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド 20 ml に溶解させ、炭酸カリウム 1.27 g (7.2 mmol)、1-クロロメチルナフタレン 1.08 g (7.8 mmol) を加え、100℃で3時間加熱した。3時間後、5M水酸化ナトリウム水溶液 10 ml を加え、100℃で1.5時間加熱した。室温まで冷却し、ジエチルエーテル 100 ml に溶かし、50 ml の水で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水した。有機層を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル=5:1) で精製、減圧濃縮、乾燥させ、橙色固体の((1-ナフチル)メチル)(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)アミン 1.476 g を得た (収率80%)。

【0068】

続いて((1-ナフチル)メチル)(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)アミン 1.476 g (4.79 mmol) に1,4-ジオキサン 8 ml、エタノール 8 ml を加え、さらに5M水酸化ナトリウム水溶液 0.6 ml、亜鉛末 1.25 g を加えて100℃にて加熱した。2時間後、さらに5M水酸化ナトリウム水溶液 0.6 ml、亜鉛末 1.25 g を加えて加熱した。反応開始から3時間後、室温にまで冷却し、セライトろ過を行い、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解させ、飽和食塩水で洗浄後、減圧濃縮、乾燥させ、褐色オイルの((

1-ナフチル)メチル) (2-アミノ-4-メトキシフェニル)アミン1.21 gを得た(収率=91%)。

【0069】

引き続き、((1-ナフチル)メチル) (2-アミノ-4-メトキシフェニル)アミン1.2 g (4.3 mmol)をエタノール30 mlに溶かし、二硫化炭素10 mlを加えて還流した。12時間後、減圧濃縮し、エタノール10 mlを加え、超音波浴にかけた。生じた固体をろ別し、エタノールで洗浄後(2 ml×2)、乾燥して1-((1-ナフチル)メチル-6-メトキシベンズイミダゾール-2-チオール)を620 mg得た(2工程での収率=45%)。

【0070】

1-((1-ナフチル)メチル-6-メトキシベンズイミダゾール-2-チオール)32 mg (0.1 mmol)にN,N-ジメチルホルムアミド2 mlを加えた後、トリエチルアミン21 μ l (0.15 mmol)を加え、4-ブロモ-n-酪酸エチル17 μ l (0.12 mmol)を加えて80℃で10時間加熱攪拌した。この後、水を加えてジエチルエーテルで抽出し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=1:1)で精製し、回収、乾燥した。

【0071】

続いて、得られた残渣をメタノール5 mlに溶かし、4 M水酸化リチウム水溶液を0.5 ml加え、50℃で3時間加熱した。3時間後、6 M塩酸を加えて中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を減圧濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=1:1)で精製し、乾燥して4-((1-((1-ナフチル)メチル)-5-メトキシベンズイミダゾール)-2-イルチオ)酪酸13.4 mgを得た(2段階での収率=33%)。

LC-MS: 計算値=406.14、分析値=407.3

【0072】

[参考例2]

4-((1-((1-ナフチル)メチル)-5,6-フルオロベンズイミダゾール)-2-イルチオ)酪酸(化合物No. 131)の製造

3, 4-ジフルオロ-5-ニトロアニリン500mg (2.87mmol) をエタノール5mlに溶解させ、10%パラジウム-炭素50mgを加え、水素置換の後、50℃で12時間加熱した。冷却後、セライトろ過した。これを減圧濃縮し、乾燥して2-アミノ-4, 5-ジフルオロアニリン409mgを得た。

【0073】

引き続き、このままエタノール20ml、二硫化炭素5mlを加え、80℃にて12時間加熱した。冷却後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル=1:1）で精製、乾燥して、5, 6-ジフルオロベンズイミダゾール-2-チオールを346mg得た（2工程での収率=65%）。

【0074】

次に5, 6-ジフルオロベンズイミダゾール-2-チオール93.1mg (0.5mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド2mlに溶解させ、トリエチルアミン104 μ l、4-ブromo酪酸エチル117mgを加えて80℃で12時間加熱した。冷却後、水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、減圧濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル=1:1）で精製し、回収、乾燥して4-（（5, 6-ジフルオロベンズイミダゾール）-2-イルチオ）酪酸エチルエステルを113mg得た（収率=75%）。

【0075】

次に4-（（5, 6-ジフルオロベンズイミダゾール）-2-イルチオ）酪酸エチルエステル55mgをN, N-ジメチルホルムアミド2mlに溶解させ、炭酸カリウム38mg (0.296mmol)、1-クロロメチルナフタレン49mg (0.276mmol)を加え、80℃で3時間加熱した。室温まで冷却し、水を加え、ジエチルエーテル抽出して硫酸マグネシウムで脱水した。有機層を減圧濃縮し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル=2:1）で精製し、回収、乾燥して4-（（1-（（1-ナフチル）メチル）-5, 6-ジフルオロベンズイミダゾール）-2-イルチオ）酪酸エチルエステルを66mg得た（収率=82%）。

【0076】

続いて、4-((1-((1-ナフチル)メチル)-5,6-ジフルオロベンズイミダゾール-2-イルチオ)酪酸エチルエステル 66 mg をメタノール 3 ml に溶かし、4 M 水酸化リチウム水溶液を 0.5 ml 加え、50℃で2時間加熱した。2時間後、6 M 塩酸を加えて中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を減圧濃縮し、乾燥して4-((1-((1-ナフチル)メチル)-5,6-ジフルオロベンズイミダゾール)-2-イルチオ)酪酸 60 mg を得た (収率=98%)。

LC-MS: 計算値=412.45、分析値=413.3

【0077】

[参考例3]

組換えヒトマストセルキマーゼの調製

組換えプロ型ヒトマストセルキマーゼは、浦田らの報告 (ジャーナル・オブ・バイオリジカル・ケミストリー第266巻、17173頁 (1991年)) に従って調製した。すなわちヒトマストセルキマーゼをコードする cDNA を含有する組換えバキュロウイルスを感染させた昆虫細胞 (Tn5) の培養液上清から、ヘパリンセファロース (ファルマシア) により精製した。さらに村上らの報告 (ジャーナル・オブ・バイオリジカル・ケミストリー第270巻、2218頁 (1995年)) に従って活性化した後、ヘパリンセファロースで精製し、活性型ヒトマストセルキマーゼを得た。

【0078】

[実施例1]

組換えヒトマストセルキマーゼの酵素活性阻害測定

参考例で得られた 1~5 ng の活性型ヒトマストセルキマーゼを含む 50 μ l のバッファー A (0.5~3.0 M NaCl、50 mM トリス塩酸、pH 8.0) に本発明の化合物を含む DMSO 溶液 2 μ l を加えた後、基質として 0.5 mM スクシニルアラニルヒスチジルプロリルフェニルアラニルパラニトロアニリド (バッケム社) を含む 50 μ l のバッファー A を加え、室温にて5分間反応させた。405 nm の吸光度の経時変化を測定し、阻害活性を調べた。その結果、化合物 No. 121、126、127、128、129、131 の阻

害活性を次表に示す。

【 0 0 7 9 】

【表 4】

化合物No.	阻害活性 IC ₅₀ (nM)
1 2 1	6. 1 7
1 2 6	1 3 4
1 2 7	5. 6 5
1 2 8	1 5. 8
1 2 9	4. 9 6
1 3 1	8 0. 5

【 0 0 8 0 】

【発明の効果】

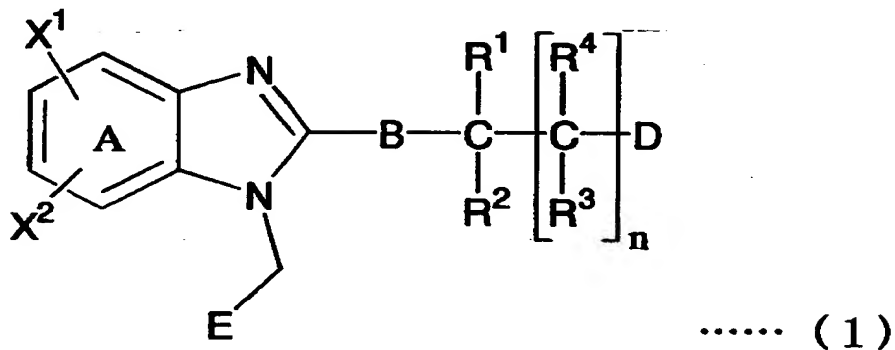
本発明で用いるベンズイミダゾール誘導体およびその医学上許容される塩は、強いヒトキマーゼ阻害活性を示す。したがって、ヒトキマーゼが関与する各種疾患の予防および／または治療に用いられるヒトキマーゼ活性阻害剤として、十分臨床応用することが可能な化合物であることが明らかとなった。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 臨床応用可能なヒトキマーゼ活性阻害剤を提供する。

【解決手段】 下記式(1)



[Aはピリジン環またはベンゼン環を表す。X¹、X²は水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、水酸基、ニトロ基、-COOR⁵、等を表す。Bは-CR⁶R⁷または硫黄原子を表す。Eはナフチル基または置換もしくは無置換のフェニル基を表す。

R¹、R²、R³、R⁴は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基等を表す。nは0から4の整数。Dは-COOR⁸、-CONHR⁹、-PO(OR¹⁰)₂を表す。]

で表されるベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩を有効成分として含有するヒトキマーゼ活性阻害剤。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000003001]

1. 変更年月日	1990年 8月28日
[変更理由]	新規登録
住 所	大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号
氏 名	帝人株式会社